

PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA

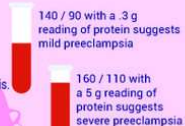


PREECLAMPSIA is a disease involving the development or worsening of high blood pressure. It typically occurs during the second half of pregnancy.

ECLAMPSIA is a severe form of preeclampsia. It involves the same symptoms but is also accompanied with seizures.

DIAGNOSIS:

A healthcare provider should take a blood test, blood pressure reading, and a urine sample at each prenatal visit. If blood pressure is considered high, a urine sample is taken to be examined for the indicator protein called proteinuria. The severity of the results from both tests determine the diagnosis.



SYMPTOMS:

- high blood pressure
- extra protein in urine
- swelling of hands and feet
- headache, blurred vision, or upper right abdominal pain
- seizure with above symptoms



CAUSES:

Still unknown. Theories focus on genetics, abnormal placenta development, blood vessels disruption, and immune system.

TREATMENT:

If fetus is younger than 37 weeks,



the doctor may order bed rest for the mother to lower blood pressure and increase blood flow to the placenta

or at least 37 weeks,

the doctor may choose to deliver



WHO IS AT HIGHER RISK:

- ✓ First time mothers
- ✓ African Americans
- ✓ Mothers with preexisting high blood pressure or a BMI > 30

RISKS:

MOTHER	BABY
- may affect function of kidneys, liver, and brain	- preterm or stillbirth
- separation of placenta from uterus	- lack of oxygen and nutrients leading to developmental issues
- more likely to develop future heart diseases and hypertension	

RESEARCH:

Clinical trials are running to study various aspects of the disease:

- 1) Pravastatin for Prevention of Preeclampsia by the University of Texas
 - Testing drug pravastatin as possible treatment
- 2) Prediction of Preterm Delivery by the NICHD
 - Find biological markers predictions for developmental complications
- 3) Nulliparous Pregnancy by the NICHD
 - Comprehensive study includes a diverse group of first time mothers focusing on their effects from high blood pressure

SOURCES:

webmd.com
nichd.nih.gov
merckmanuals.com

Visual
med
visualmed.wordpress.com
copyright 2016



bwc42583185 Barewalls ©

CALM DOWN - алгоритм дій медичного персоналу при прееклампсії

Коньков Д.Г., Булавенко О.В.

кафедра акушерства і гінекології №1 та №2

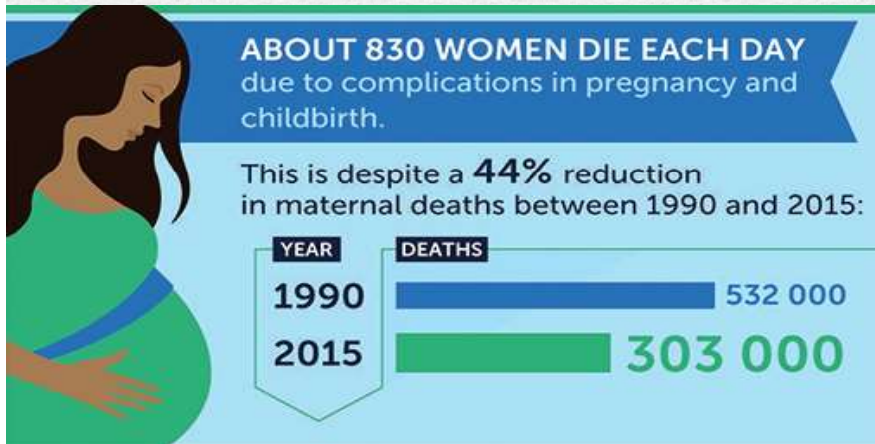
ВНМУ імені М.І.Пирогова



bwc36141243 Barewalls ©



Тенденції в оцінках коефіцієнта материнської смертності



Maternal Mortality Increasing in United States, 2000 vs 2014

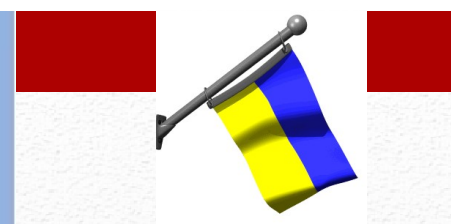


Maternal Mortality Rate for Combined Data for 48 States and the District of Columbia

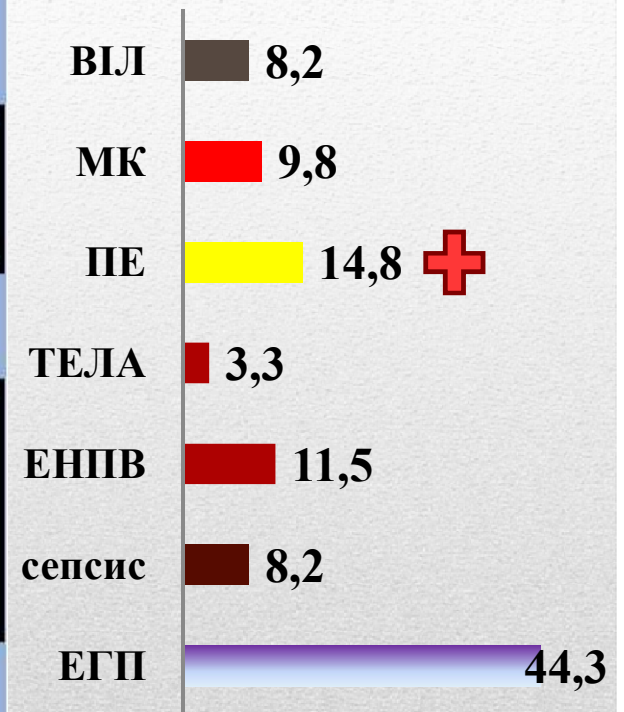
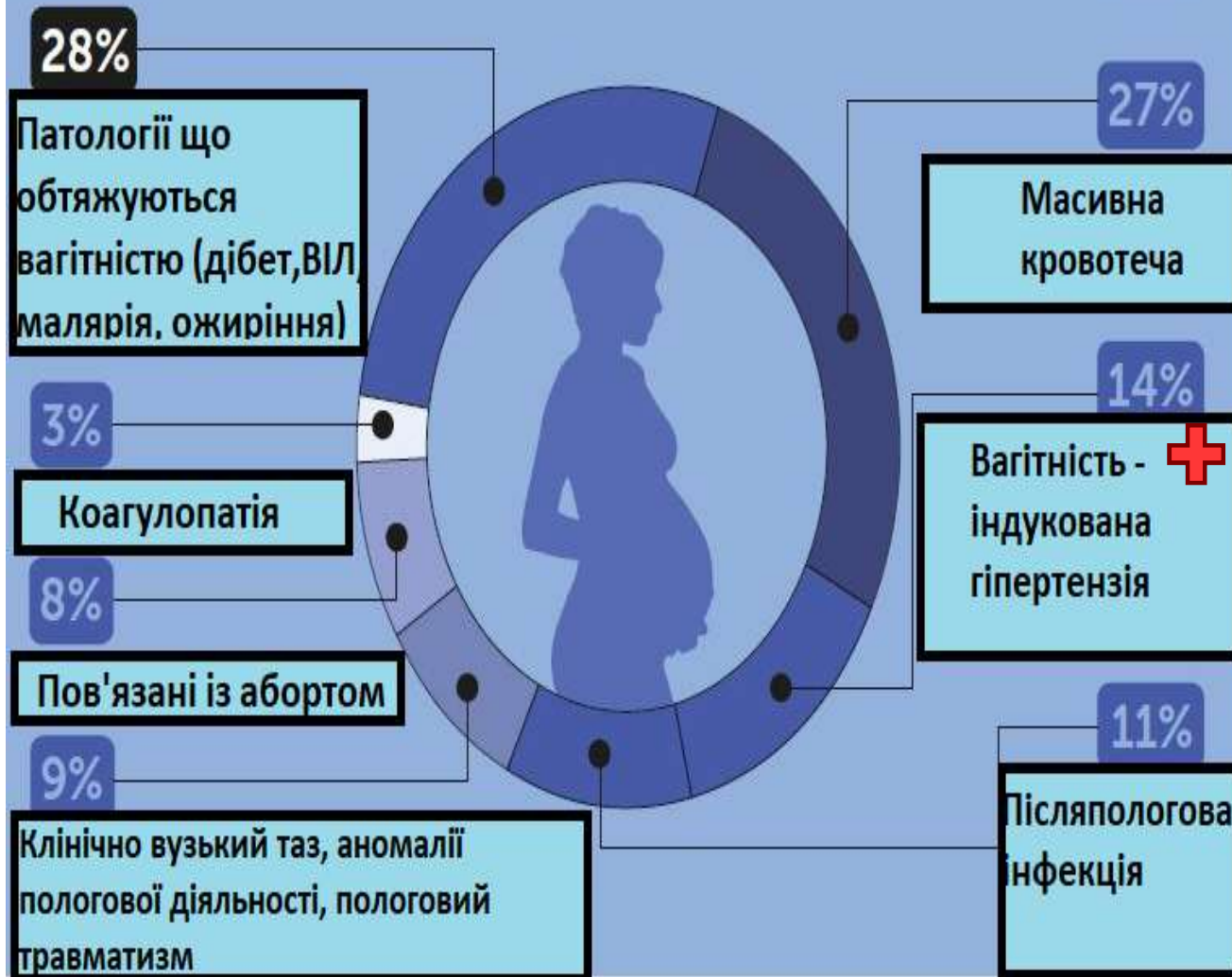
Країни	1990	1995	2000	2005	2010	2015
Австралія	8	8	9	7	6	6
Білорусь	33	33	26	13	5	4
Болгарія	25	24	21	15	11	11
Канада	7	9	9	9	8	7
Ізраїль	11	10	8	7	6	5
Італія	8	7	5	4	4	4
Німеччина	11	9	8	7	7	6
Франція	15	15	12	10	9	8
Литва	29	28	16	12	9	10
Казахстан	78	92	65	44	20	12
Румунія	124	77	51	33	30	31
Україна	46	52	34	30	26	24
Англія	10	11	12	12	10	9
США	12	12	12	13	14	14

Source: WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNPD (MMEIG) - November 2015

ПРИЧИНИ МАТЕРИНСЬКОЇ СМЕРТНОСТІ



Україна, 2015



- Розповсюдження: 2-8 %, усіх вагітностей, 10 000 000 випадків щорічно.
- **76 000** жінок помирає від ПЕ щорічно (**210** щодня);
- **500 000** дітей народжених від матерей із ПЕ помирає щорічно (**1380** щодня);
- перинатальна захворюваність від 463 до 780 ‰.
- витрати понад 2,18 млрд.\$ протягом року після народження у жінок із ПЕ.

Епідеміологія прееклампсії

Affects **5-8 percent** of all pregnancies

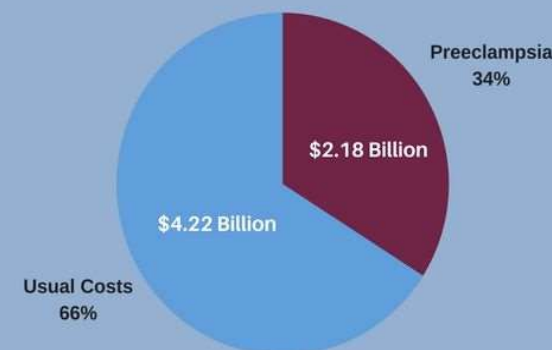


A leading cause of maternal and infant mortality with nearly **76,000** maternal and **500,000** infant deaths each year worldwide

Occurs during pregnancy AND postpartum and affects the mother and baby

www.preeclampsia.org

Cost Burden of Preeclampsia Pregnancies
For first 12 months after delivery in U.S.



\$6.4 Billion Total Obstetric Costs includes
\$2.18 Billion Burden of Preeclampsia

Infographic provided by Preeclampsia Foundation

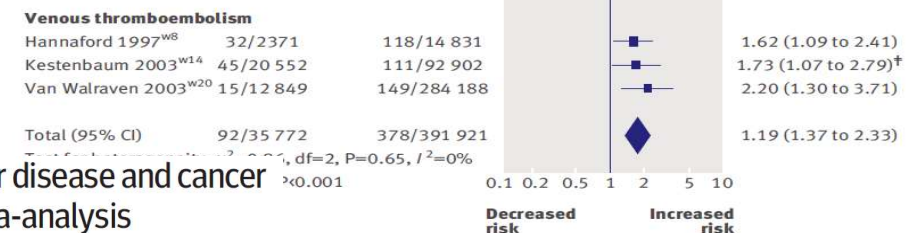
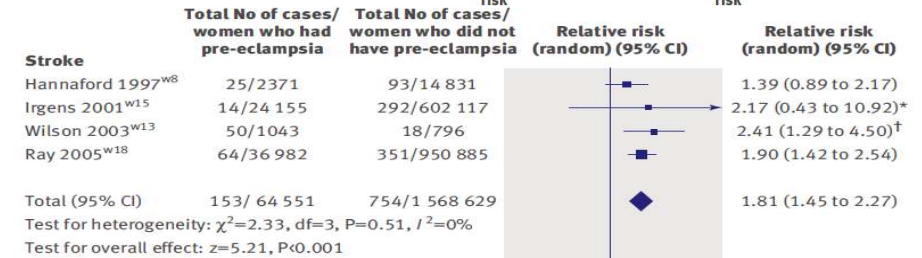
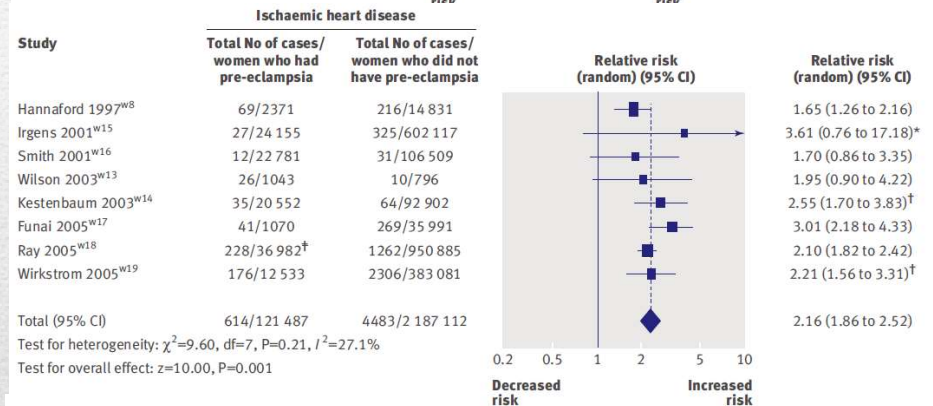
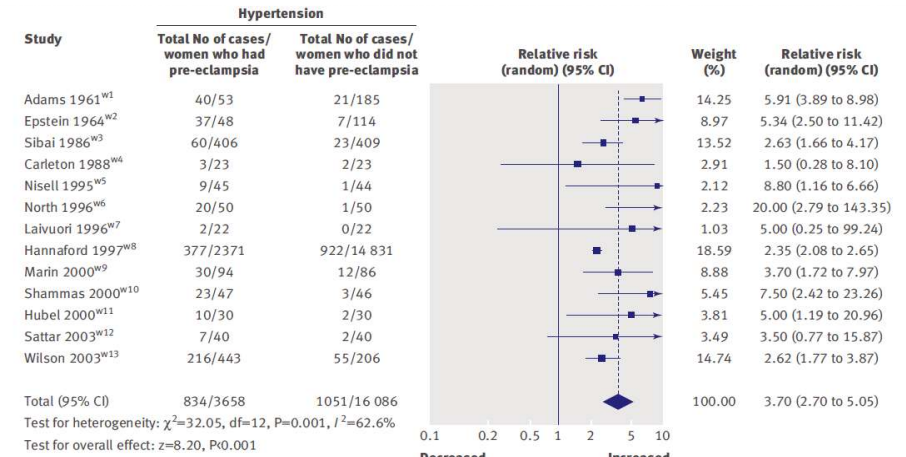
ПЕ – ризик виникнення ССЗ.

**АГ - ВР 3,70, 95% ДІ 2,70 - 5,05,
після 14,1 років;**

**ІХС - ВР 2,16, 95%, ДІ 1,86-2,52,
після 11,7 років;**

**Інсульт - ВР 1,81, 95%, ДІ 1,45-
2,27 після 10,4 років;**

**ВТЕ - ВР 1,19, 95%, ДІ 1,37 - 2,33
через 4,7 років.**

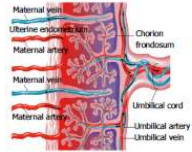


Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis

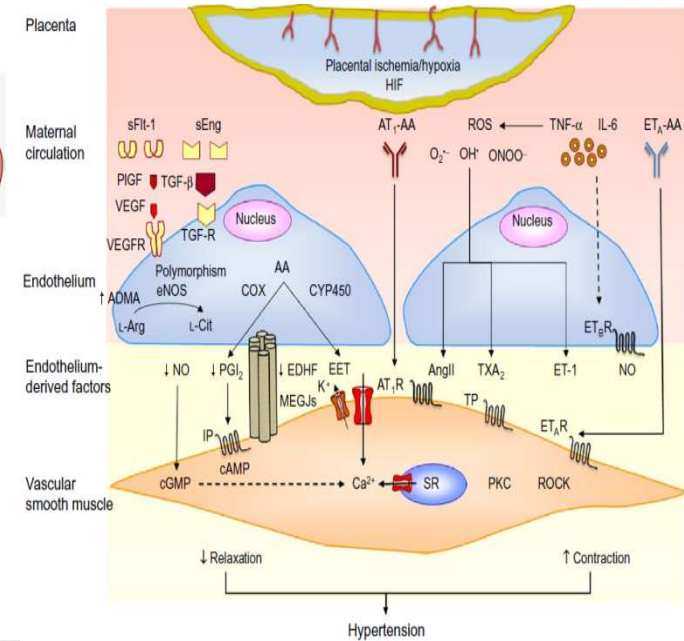
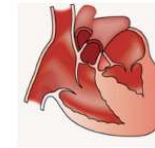
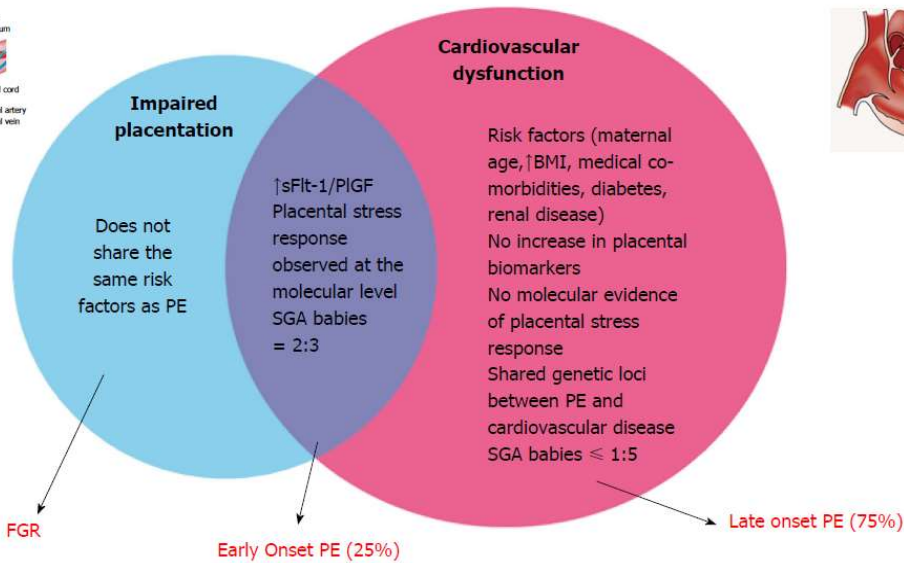
Leanne Bellamy, medical student,¹ Juan-Pablo Casas, clinical lecturer,² Aroon D Hingorani, reader,³ David J Williams, consultant obstetric physician⁴

of fatal and non-fatal stroke and thromboembolism in later life.





The dual aetiology of Preeclampsia

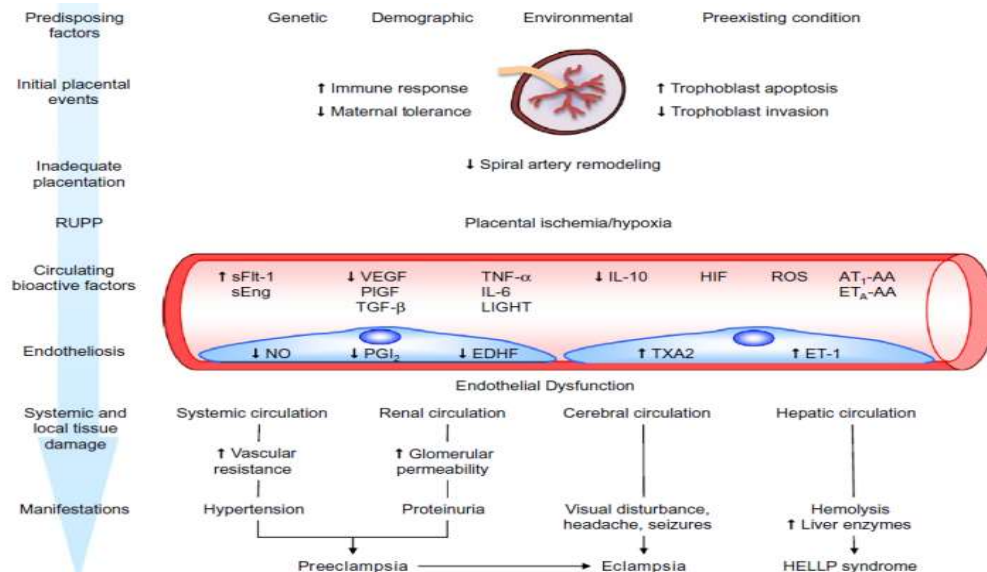


Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5317/wjog.v4.i4.77

ISSN 2218-6220 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Preeclampsia - What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both?



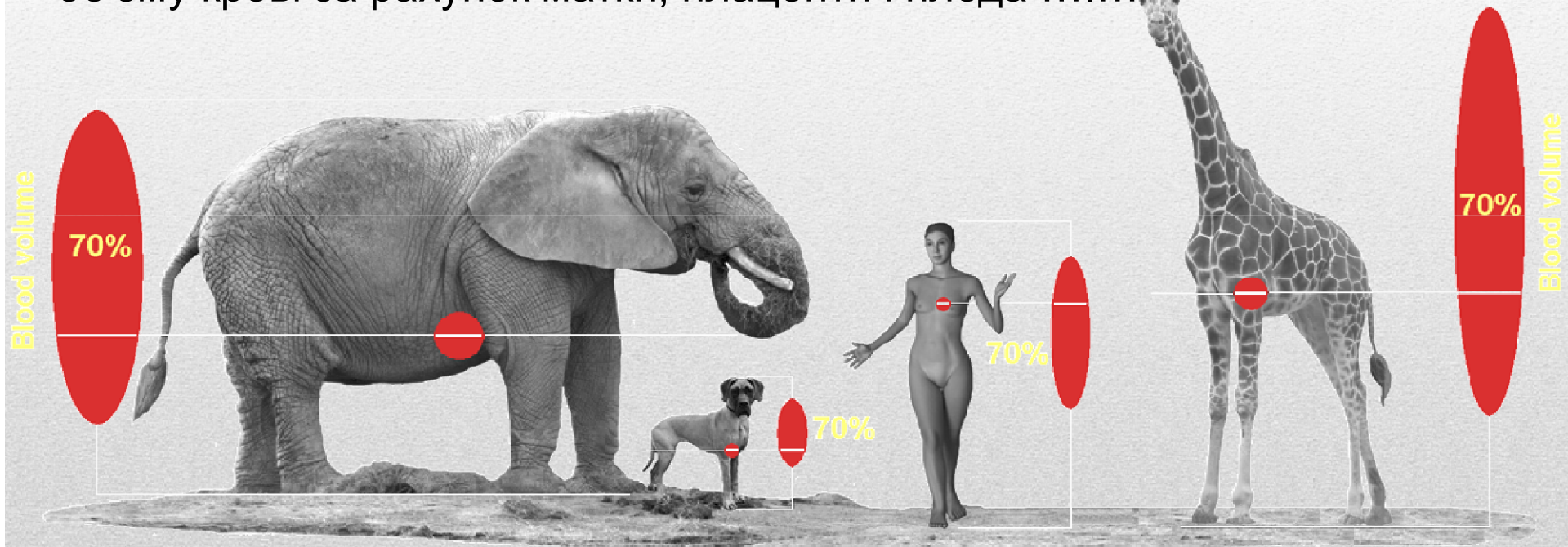
Порушення плацентарної перфузії передусь розвитку плацентарної дисфункції...

Basky Thilaganathan: Perspectives, UOG 2017

Під час вагітності

... посилення принципово іншого розподілу внутрішньосудинного об'єму крові у людини на відміну від всіх проноградних тварин ...

... у вагітних нижче рівня серця розподіляється додатково ще до 10% об'єму крові за рахунок матки, плаценти і плода



... а все разом створює колосальне навантаження на кровообіг та серце матері, яка виношує вагітність, переважно у вертикальному положенні тіла ...

"PRE" ECLAMPSIA

P

PROTEINURIA

визначається ≥ 300 мг білка в добовій порції сечі або співвідношення протеїн (мг) / креатинін (ммоль) у добовій порції сечі $\geq 30/$



R

RISING BLOOD PRESSURE

SAT ≥ 140 мм.рт.ст. та ДАТ ≥ 90 мм.рт.ст. при дворазовому вимірі з інтервалом більше ніж 4 години або SAT ≥ 160 мм.рт.ст. та ДАТ ≥ 110 мм.рт.ст., при разовому.



E

EDEMA

Діагностично значущими є генералізовані набряки або такі, що виникли раптово.



SEE ALL MNEMONICS AND TIPS AT:
<http://nurseslabs.com/mnemonics>

Провідний синдром – гіпертензія !

How is preeclampsia diagnosed?

Preeclampsia is diagnosed in pregnant women who have developed¹:

Hypertension

Defined as a blood pressure of greater than or equal to 140/90, after 20 weeks of gestation with previously normal blood pressure

AND

New onset of proteinuria or any severe features including:

Thrombocytopenia + impaired liver function
Renal insufficiency + Pulmonary edema
Severe abdominal pain + Visual or cerebral disturbances

The onset of preeclampsia may be silent and only detected during routine prenatal screening of blood pressure. Severe preeclampsia symptoms may also include severe headache, visual disturbances, altered mental state, edema and abdominal pain.



Headache



Visual disturbances



Altered mental state



Abdominal pain

No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008)

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary

- Крововилив у мозок
- набряк мозоку
- набряк легенів
- Відшарування плаценти
- Крововилив у наднирники
- Розшаровуюча аневризма
- Субкапсулярний крововилив у печінці
- ДВЗ синдром
- HELLP синдром



Фатальні ускладнення тяжкої преєклампсії

Критерії	<i>National Institute for Clinical Excellence</i> (2010) (будь-яка з наведених нижче ознак у поєднанні з гіпертензією та ПУ)	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (2013) (будь-яка з наведених нижче ознак у вагітних із встановленою раніш ПЕ)	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> (2014) (гіпертензія будь-якого ступеня та більше одного з наведених нижче симптомів)
Симптоми	Головний біль; Порушення зору; Блювота; Болі в епігастрії;	Сильний стійкий біль у правому верхньому квадранті або епігастральні ділянці; Церебральні або візуальні розлади	Сильний головний біль; Порушення зору; Біль в епігастральній ділянці; Нудота, блювота; Біль у правому підребер'ї або болючість при пальпації печінки.
Ознаки	Набряки; Клонус; Збільшення печінки.	Набряк легенів	Набряк диска зорового нерва; Підвищені сухожилкові рефлекси; Генералізовані набряки.
Гіпертензія	Тяжка гіпертензія та	САТ 160 мм рт. ст, ДАТ 110 мм рт.ст. (при дворазовому вимірі з інтервалом 4 години, лежачи).	Гіпертензія будь-якого ступеня.
Протеїнурія	Протеїнурія > 5 г/добу	-	Протеїнурія більше 3 г/добу.
Інші порушення з боку вагітної	Синдром HELLP Тромбоцити менше 100×10^9 /л АсАТ або АлАТ вище 70 МО / л.	Тромбоцити менше 100×10^9 /л Підвищення печінкових ферментів більше ніж у 2 рази; Прогресуюча ниркова недостатність.	Олігоурія (діурез < 0,5 мл/кг/год.) Кількість тромбоцитів < 50×10^9 /л; Підвищення рівня трансаміназ (АсАТ або АлАТ вище 70 МО/л); ЛДГГ більше 600mIU/л.

№	Мнемоніка	Визначення (англ.)	Дії персоналу
1	C	Calling for help	Покликати по допомогу
2	A	Assessment	Оцінити стан пацієнтки
3	L	Low blood pressure	Призначити препарати для зниження артеріальної гіпертензії
4	M	Magnesium sulfate	Призначити сульфат магнію
5		Pause	Оцінити ефективність від призначених лікарських препаратів
6	D	Decision	<u>Прийняти рішення про подальшу тактику</u>
7	O	Oliguria	Розглянути питання про призначення інфузійної терапії
8	W	Fetal well being	Оцінити стан плода
9	N	parturition	Прийняти рішення про термін розродження

Алгоритм дій медичного персоналу при тяжкій преєклампсії CALM DOWN

Покликти на допомогу

- Досвідченого лікаря
- Анестезіолога
- Лаборанта
- Повідомити адміністрацію відділення (лікарні)




№	Мнемоніка	Визначення (англ.)	Дії персоналу
1	A	Airway	Перевірити прохідність дихальних шляхів (набряк язика, блювотні маси, таблетки)
2	B	Breathing	Провести аускультацию легень, для виключення набряку легенів
3	C	Circulation	Вимірювання АТ, ЧСС матері та плода, оцінка сатурації
4	D	Disability	Оцінити свідомість пацієнтки під час проведення інтерв'ю (коли з'явилася симптоматика, які препарати приймає, чи є непереносимість ліків, коморбідні стани)

Алгоритм по оцінці стану пацієнтки при тяжкій преєклампсії ABCD

Препарат	Доза	Коментарі
Ніфедипін	3-5 крап. (2-3,35 мг) під язик, або 5–10 мг таблетку розжувати а потім проковтнути	Початок гіпотензивного ефекту 1,5-6 хв., пік 15-30 хв, дія 6 год. Використання з 20 тиж. вагітності. Дозу підбирають індивідуально, починаючи з 3 крапель, поступово збільшувати на 2-3 краплі (1,34-2 мг) до досягнення клінічного ефекту.
Урапідил	1 – 5 мл (5 – 25 мг) урапідилу нерозведеного в/в. Підтримуюча доза: 100 мг (20 мл) урапідилу + 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду (7 крап./хв. = 0,33 мл/хв.) або для перфузора – 4 мл урапідилу + 40 мл 0,9% розчину натрію хлориду 6-9 мг / год.	Якщо після початкової в/в ін'єкції препарату (25 мг) протягом 2 хв. АТ не знижується, проводиться повторна ін'єкція (25 мг), можна повторювати двічі.

- **Призначити сульфат магнію (МС).** Початкова доза - 16 мл 25%-го розчину (4 г) МС ввести в розведенні 34 мл 0,9% розчину хлориду натрію до 50 мл протягом 10-15 хв. в/в повільно (бажано з використанням перфузора (шприцевого насосу)).
 - **Підтримуюча доза:**
 - **Варіант 1:** введення МС за допомогою перфузора: - 50 мл 25% р-ну МС вводять із швидкістю 4 мл (1 г) / год;
 - **Варіант 2:** введення МС в/в крапельно: розчин для підтримуючої терапії МС готують таким чином: 30 мл 25 %-го розчину 7,5 г МС вводять у флакон, що містить 220 мл 0,9% розчину хлориду натрію.
 - Швидкість введення розчину підбирають згідно зі станом вагітної – від 1 г/год (10–11 крапель) до 2 г/год. (22 краплі/хв.).
-

- 
- **Оцінити ефективність від призначених лікарських препаратів.**
 - Цільовий рівень АТ має бути не нижче 150/100 мм рт.ст. Недоцільно різке зниження АТ (не більш ніж 25% від макс. показників АТ).
 - У разі досягнення цільового рівня АТ перейти до підтримуючої терапії (урапіділ, магнія сульфат)
 - Повторно оцінити динаміку симптомів тяжкої прееклампсії (головний біль, порушення свідомості, нудоту, порушення зору).
-


Клонідин	Внутрішньовенна мікроперфузія клонідину в дозі 1 мл 0,01% розчину (1 мл на 50 мл фізіологічного розчину) або внутрішньовенна інфузія (1 мл на 200 мл фізіологічного р-ну).	Протипоказаний при синдромі слабкості синусового вузла, AV- блокаді. Перед гіпотензивним ефектом може підвищувати АТ (агоніст периферичних постсинаптичних α_1 -адренорецепторів судин).
Гліцеролу тринітрат	В/в крапельно 10-20 мг в 100-200 мл 0,9% фіз.розчину, швидкість введення 1-2 мг/годину, максимально 8-10 мг/годину. Час початку гіпотензивного ефекту 1-2 хв. За відсутності в/в форми - сублінгвально 0,5-1,0 мг, кожні 10-15 хв. Час початку гіпотензивного ефекту 2-3 хв.	Є препаратом вибору при розвитку набряку легенів на тлі підвищення артеріального тиску. САТ слід підтримувати на рівні не менше 100 - 110 мм рт. ст. Не бажано в/в застосування більше 4 годин, в зв'язку з ризиком негативного впливу на плід та ризиком розвитку набряку мозку у матері. Викликає розширення менінгеальних судин, що часто супроводжується появою головного болю.


Резистентна гіпертензія

- **Прийняти рішення про подальшу тактику.**
 - При стабілізації гемодинаміки пацієнтка має бути переведена та знаходитись в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії лікувального закладу III рівня.
 - Препарати, що можуть використовуватися тільки при неефективності або непереносимості магnezіальної терапії) та протягом короткого проміжку часу:
 - Діазепам 10-20 мг в/в, рутинно не повинні використовуватися в якості протисудомних засобів у пацієнток з ПЕ та еклампсією. У пацієнток з еклампсією тільки в якості допоміжного седативного засобу при проведенні ШВЛ.
 - Застосування тіопенталу натрію (вища разова 1,0 г та добова дози тіопенталу натрію внутрішньовенно - 5,0 г) має розглядатися тільки як седація та протисудомна терапія в умовах ШВЛ.
 - Допомогове призначення глюкокортикостероїдів (ГКС) для жінок із ПЕ при терміні вагітності ≤ 34 тиж + 6 діб;
 - Призначення ГКС при вагітності ≤ 34 тиж + 6 діб, які залишаються з високим ризиком передчасних пологів 7 днів або більше після початкового курсу ГКС.
-

- Розглянути питання про призначення інфузійної терапії.
- Проведення інфузійної терапії (ІТ) не є рутинною практикою при лікуванні преєклампсії. ІТ не повинна застосовуватися для лікування олігурії (< 0,5 мл/кг/год).
- Для лікування стійкої олігурії, не рекомендується введення допаміну та фуросеміду.
- Загальний об'єм рідини обмежується фізіологічною добовою потребою (40-45 мл/кг/добу) з урахуванням введеної та випитої рідини та нефізіологічних втрат (крововтрата тощо), але не більше 80 мл/год або 1мл/кг/год.
- Максимальний об'єм ІТ не повинен перевищувати 800 мл за добу.

- У разі необхідності корекції колоїдно-онкотичного тиску (КОТ) (альбумін плазми ≤ 25 г/л або загальний білок плазми ≤ 50 г/л) показано введення альбуміну.
- СЗП не рекомендується для корекції КОТ.
- Рутиний моніторинг центрального венозного тиску не рекомендується

- 
- **Оцінити стан плода.**
 - У жінок з тяжкою ПЕ рекомендовано виконати кардіотокографію, у будь-якому з наступних випадків: пацієнтка повідомляє про зміну руху плода; вагінальна кровотеча; болі в животі; погіршення стану матері.
 - При обрані консервативного лікування тяжкої ПЕ рекомендується проведення наступних тестів:
 - ультразвукова фетометрія та оцінка амніотичного індексу;
 - кровоплин у артерії пуповини (у клінічних закладах III рівня додатково вимірюють кровоплин у венозній протоці та середній мозковій артерії) (за показами).
 - Підвищена резистентність в судинах пуповини, вдвічі знижує відсоток успішних вагінальних пологів; при нульовому або реверсивному кровоплині показаний кесарів розтин (після стабілізації материнської гемодинаміки).

- 
- **Прийняти рішення про термін розродження.**
 - Можливість пологів через природні пологові шляхи повинна бути розглянута в усіх випадках ПЕ (враховуючи тяжку), при відсутності показів до кесарева розтину, задовільному стані плода. Кінцевий вибір методу розродження повинен ґрунтуватися на аналізі клінічної ситуації, станом матері плода, можливостей лікувального закладу, досвіду лікарів.
 - 34 тиж. + 0 діб - 36 тижнів +6 діб: при тяжкій ПЕ показано розродження до 48 годин – у лікувальному закладі III рівня після стабілізації стану вагітної;
-

- Розродження жінок з тяжкою ПЕ після 37 тижнів - в лікувальному закладі III рівня упродовж 24 годин після стабілізації стану гемодинаміки.
- Забезпечити адекватне знеболення пологів (епідуральна аналгезія). При відсутності протипоказів оптимальним методом знеболення пологів є епідуральна аналгезія. Якщо АТ стабільний зазвичай не обмежують тривалість другого періоду пологів.
- Протисудомна терапія та АГТ проводиться протягом усього періоду пологів (у т.ч. під час кесарева розтину) щоб підтримати показники сАТ менше 160 мм.рт.ст. та дАТ <110 мм.рт.ст



Primary Prevention of Preeclampsia

I. Не фармакологічні
Денний відпочинок
4 год/добу



Може зменшити ризик ПЕ для жінок з нормальним АТ

(level 2 evidence)

(Cochrane Library 2006 Issue 2:CD005939)





Жінки, які на ранніх термінах вагітності виконували аеробні вправи (30-60 хв 2-7 раз на тиж), мали значно меншу частоту гестаційних гіпертензивних розладів (5,9% проти 8,5%, ВР 0,70, 95% ДІ 0,53-0,83 7 досліджень, 2517 учасників), зокрема зниження частоти гестаційної гіпертензії (2,5% проти 4,6%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,40-0,74, 16 досліджень, 4641 учасник) у порівнянні із контролем.

II. Харчування

1. Харчовий раціон з додаванням клітковини на ранніх термінах вагітності може знижувати ризик ПЕ

(level 2 evidence)

Prospective cohort study *Waldenström et al. Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 123: 104-112

2. Додавання до раціону білка та вуглеводів не має користі

- Хоча споживання 30 г чорного шоколаду у перші три місяці вагітності призводило до зниження дАТ ($p = 0,05$), сАТ ($p < 0,0001$) та рівня ферментів печінки.



Загальний рівень холестерину та збільшення ваги не відзначалося
Висновки: щоденне споживання шоколаду з високим вмістом какао сприяє зниженню артеріального тиску, глікемії та ферментів печінки під час вагітності, не впливаючи на збільшення ваги.

A randomised controlled trial of consumption of dark chocolate in pregnancy to reduce pre-eclampsia: Difficulties in recruitment, allocation and adherence

Subashini Gnanendran, Jemma Porrett, Cindy Woods, Maryke Buttrose, Clare Jukka, Jane Hollins, Stephen Robson and Caroline de Costa
Version of Record online: 15 SEP 2017

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(10): 1860-1867
© 2012 Informa UK, Ltd.
ISSN 1476-7058 print/ISSN 1476-4954 online
DOI: 10.3109/14767058.2012.683085

informa
healthcare

Potential effects of chocolate on human pregnancy: a randomized controlled trial

Gian Carlo Di Renzo, Eleonora Brillo, Maila Romanelli, Giuseppina Porcaro, Federica Capanna, Tomi T. Kanninen, Sandro Gerli & Graziano Clerici

Department of Obstetrics and Gynecology, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

Препарати

Конкомінантне додавання Vit C & E

- Не профілактуює ПЕ

level 2 evidence (*Obstet Gynecol 2007 Dec;110(6):1311*)

- Може підвищувати частоту народження дітей з малою вагою тіла

level A evidence (*Hypertension in Pregnancy. 2013 ACOG*)



Додавання риб'ячого жиру

- *Обсерваційні дослідження*: позитивні ефекти
- {Інгібіція тробоксану A2 без дії на простагліцилін: знижує агрегацію тромбоцитів}
- *RCT*: Немає доказів ефективності для запобігання ПЕ (*Olsen et al, 2000*)
- *Високі дози*: підвищує ризик ППК (*Olafasdottir et al, 2006*).

NUTRITIONAL INTERVENTIONS

Coenzyme Q10 (CoQ10)⁷



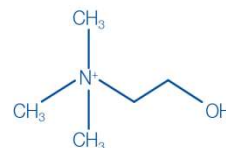
Antioxidant – reduces oxidative stress.
Improves endothelial function.

Selenium⁸



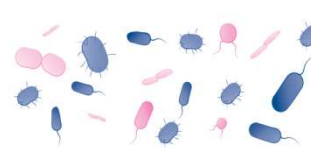
Antioxidant – reduces oxidative stress.
Low selenium status associated with increased serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFLT-1).

Choline⁹



Influences a wide array of genes and biological processes including vascular function.
Down-regulates sFLT-1.

Probiotics¹⁰



Probiotics may modify placental trophoblast inflammation, systemic inflammation and blood pressure.

Fish oil¹¹



Fish oils play a role in the regulation of sFLT-1, VEGF and PlGF.
Fish oils also display various anti-inflammatory properties.

Developing a Protocol for a Systematic Review: Folic Acid for the Prevention of Preeclampsia.

Rhodi Bulloch¹, Amy Lovell¹, Clare Wall¹, John Thompson², Lesley McCowan³

¹ Discipline of Nutrition and Dietetics, The University of Auckland ² Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Auckland ³ Department of Paediatrics, The University of Auckland

INTRODUCTION

Folic acid is a water soluble B vitamin important for the growth and development of the fetus¹. Folic acid supplementation is recommended by the WHO from the time that conception is planned, and should continue throughout pregnancy, for the prevention of neural tube defects.²

Epidemiological evidence suggests that folic acid may also have a role in preventing other adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, a major contributor to maternal and perinatal morbidity and mortality.³

AIM: To review the evidence of an association between maternal folic acid supplementation and preeclampsia risk

Criteria for the review were set a priori and the protocol registered on PROSPERO (CRD42015029310).⁴

METHODOLOGY

REVIEW QUESTION:

Is maternal folic acid supplementation during pregnancy associated with a lower risk of preeclampsia?

Participants:

Inclusion Criteria: Pregnant women

Exclusion Criteria: Women with known pre-existing renal or autoimmune disease

Exposure:

Folic acid supplementation

Inclusion: Studies comparing a folic acid supplementation group (with or without other micronutrients) with a non-folic acid group (with or without micronutrients)

Exclusion: Studies with no non-folic acid supplementation group for comparison

Outcome:

Preeclampsia as defined in line with internationally recognised definitions.

SEARCH STRATEGY

Multiple Databases – published studies:

OVID Medline CENTRAL
Embase AMED
CINAHL

Grey Literature – unpublished studies:

Trial Registration Database (WHO), ProQuest, Trove, EthOS, Conference Papers Index, Google

DATA SYNTHESIS, QUALITY

ASSESSMENT AND META-ANALYSIS

Data from studies will be extracted using a standardised data extraction form, including summary statistics. The Newcastle-Ottawa Scale for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies⁵ will be used to critically appraise and assess the quality of included observational studies, and the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool⁶ will be used to assess the risk of bias of included RCTs. A meta-analysis will be conducted to explore the overall effect and to investigate the heterogeneity between included studies.

REFERENCES:

1. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *The Cochrane Library*. 2013
2. World Health Organization. Prevention of neural tube defects. In: *Standards for maternal and neonatal care*. Geneva: World Health Organization; 2007
3. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):449-462. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.07.004
4. www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/
5. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. Ottawa, Ontario: Ottawa Hospital Research Institute; 2008
6. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Vol 5. Wiley Online Library; 2008.

FLOW OF STUDY SELECTION:

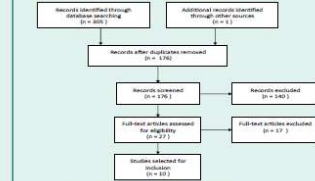


Figure 1: Study Selection for the Systematic Review

NEXT STEPS:

The authors hope that the results of this systematic review will:

1. Identify research gaps in the area of maternal folic acid supplementation and preeclampsia
2. Provide insight into the level of evidence of an association between folic acid supplementation and the prevention of preeclampsia, and
3. Inform folic acid supplementation policy in pregnancy.



MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

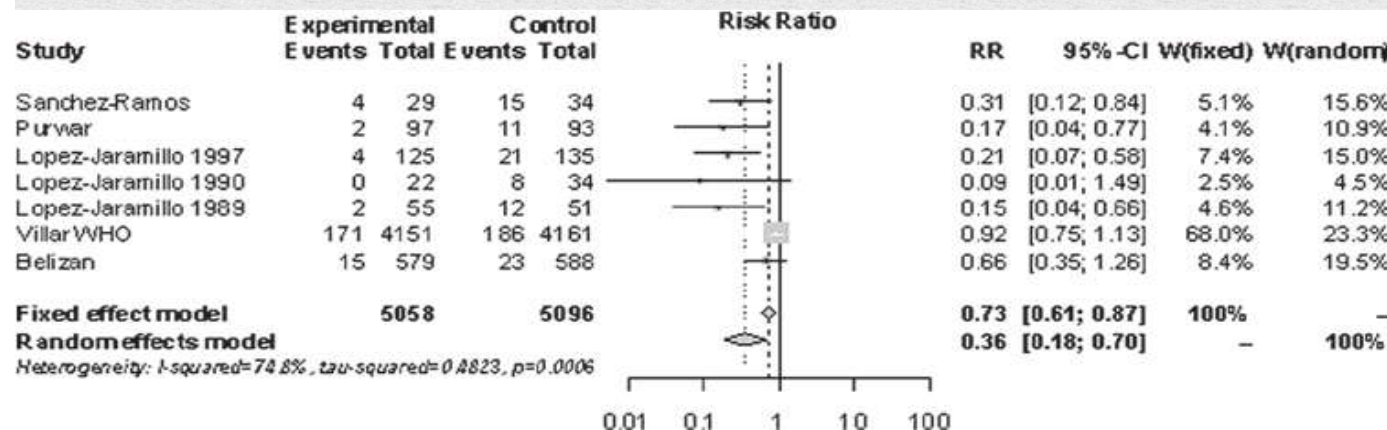
Рекомендовано із встановленим благотворним ефектом під час вагітності - періконцептуальне та постійне використання фолат-містких полівітамінів

Проте

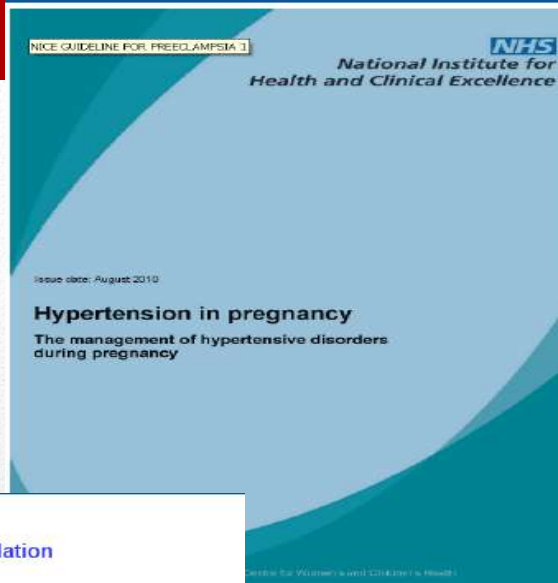
Чи може використання фолієвої кислоти під час вагітності запобігти виникненню гестаційної гіпертензії / пreeкламписії залишається НЕВИЗНАЧЕНИМ

Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Xiaolin Hua, Jiewen Zhang, et al // Hypertension in Pregnancy. 2016. - Vol. 35. - Iss.4.

1 г кальцію рекомендується жінкам з низьким споживанням кальцію (<600 мг / д) (I-A) із 20 тижнів вагітності (під час прийому їжі) *.



*- 1 г елементарного кальцію дорівнює 2,5 г карбонату кальцію або 4 г цитрату кальцію.



Recommendation

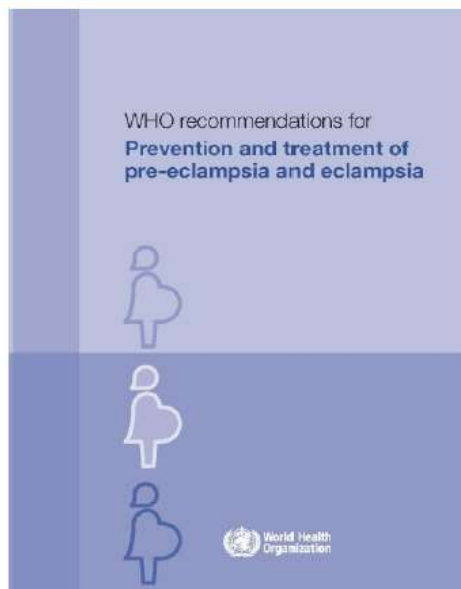
ASA 75mg/day from 12 weeks

High risk

hypertensive in previous pregnancy
 chronic renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 2+ moderate risk factor

Moderate factors

Nulliparous
 age 40+
 pregnancy interval 10+
 BMI 35+
 family history of PE
 multiple pregnancy



Recommendation

ASA 75mg/day (or nearest available) from before 20 weeks, ideally 12 weeks

High risk

PE in previous pregnancy
 renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 multiple pregnancy

Comment

Not an exhaustive list but can be adapted/complemented based on local epidemiology

Annals of Internal Medicine

**LOW-DOSE ASPIRIN USE FOR THE PREVENTION OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM PREECLAMPSIA
 CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION**



Population	Asymptomatic pregnant women who are at high risk for preeclampsia
Preventive Medication	Low-dose aspirin (60 to 150 mg/d) initiated between 12 and 28 weeks of gestation reduces the occurrence of preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at increased risk for preeclampsia. The harms of low-dose aspirin in pregnancy are considered to be no greater than small.
Balance of Benefits and Harms	There is a substantial net benefit of daily low-dose aspirin to reduce the risk for preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at high risk for preeclampsia.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF recommends that all women planning or capable of pregnancy take a daily supplement containing 0.4 to 0.8 mg (400 to 800 µg) of folic acid. This recommendation is available at www.uspreventiveservicestaskforce.org .

Препарат АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2017

VOL. 377 NO. 7

2017

ASPREE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

798 учасників групи приймали АСК 150 мг на добу з 11-14 тижня та 822 - плацебо.

Рання прееклампсія відзначалася у 13 пацієнтів (1,6%) у клінічній групі порівняно із 35 (4,3%) у групі плацебо (**ВР 0,38; 95% ДІ 0,20-0,74; P = 0,004**).

Не було виявлено значних міжгрупових відмінностей у випадках несприятливих наслідків новонароджених або інших побічних

Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N=798)	Placebo Group (N=822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)

N. Engl. J. Med 2017 Jun 28;[Epub Ahead of Print], DL Rolnik, D Wright, LC Poon, N O’Gorman, A Syngelaki, C de Paco Matallana, R Akolekar, S Cicero, D Janga, M Singh, FS Molina, N Persico, JC Jani, W Plasencia, G Papaioannou, K Tenenbaum-Gavish, H Meiri, S Gizurarson, K Maclagan, KH Nicolaidis

Фармакоекономічний сенс призначення АСК

Підхід	Частота преєкламписії	% отримують АСК	\$ збережено
No Aspirin	4.18%	0%	
ACOG	4.17%	0.35%	\$12 million
USPSTF	3.83%	23.5%	\$377 million
Universal Aspirin	3.81%	100%	\$365 million

Werner et al. 2015



Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy

Nitric oxide agents (nitric oxide donors – glycerine trinitrate; nitric oxide precursors – L-arginine)

Nitric oxide donors or precursors were compared with either placebo or no intervention. There was no statistically significant effect for (either) nitric oxide donors or precursors with regard to the effects on pre-eclampsia (RR 0.83; 95% CI 0.49 to 1.41).

One study ($n = 46$) evaluated severe pre-eclampsia. No statistically significant difference in the incidence of severe pre-eclampsia between women receiving nitric oxide precursors and those receiving placebo or no treatment was found (RR 0.10; 95% CI 0.01 to 1.87).

BMJ

RESEARCH

Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial

Felipe Vadillo-Ortega, professor,¹ Otilia Perichart-Perera, titular researcher,² Salvador Espino, associate professor of obstetrics and gynaecology,² Marco Antonio Avila-Vergara, associate professor of obstetrics and gynaecology,³ Isabel Ibarra, associate professor,⁴ Roberto Ahuero, professor of obstetrics and gynaecology,²

Профілактичне використання L-аргініну може покращувати материнські та перинатальні наслідки при високому ризику ПЕ.

Vadillo-Ortega F [et all], BMJ. 2011

	No (%)*			Absolute risk reduction (95%CI); relative risk (95% CI)*		
	Placebo (n=222)	L-arginine + vitamins (n=228)	Vitamins alone (n= 222)	L-arginine + vitamins v placebo	Vitamins alone v placebo	L-arginine + vitamins v vitamins alone
Primary outcome						
Pre-eclampsia or eclampsia	67 (30)	29 (13)	50 (23)	0.17 (0.12 to 0.21); 0.42 (0.28 to 0.62) (χ^2 : P<0.001)	0.07 (0.005 to 0.15); 0.74 (0.54 to 1.02) (χ^2 : P=0.052)	0.09 (0.05 to 0.14); 0.56 (0.37 to 0.85) (χ^2 : P=0.004)
Secondary outcomes						
Total preterm delivery	44 (20)	24 (11)	52 (23)	0.09 (0.05 to 0.13); 0.53 (0.33 to 0.84) (χ^2 : P=0.003)	0.03 (-0.02 to 0.09); 1.18 (0.82 to 1.68) (χ^2 : P=0.419)	0.12 (-0.08 to 0.17); 0.44 (0.28 to 0.70) (χ^2 : P<0.001)
Spontaneous preterm delivery	13 (6)	12 (5)	15 (7)	0.005 (-0.03 to 0.02); 0.89 (0.41 to 1.92) (χ^2 : P=0.631)	0.009 (-0.02 to 0.04); 1.15 (0.56 to 2.36) (χ^2 : P=0.845)	0.01 (-0.04 to 0.14); 0.77 (0.37 to 1.62) (χ^2 : P=0.386)
Caesarean section	152 (68.4)	155 (67.9)	148 (66.6)	-0.004 (-0.67 to 0.57); 0.99 (0.87 to 1.12) (χ^2 : P=0.832)	-0.01 (-0.08 to 0.04); 0.97 (0.85 to 1.10) (χ^2 : P=0.612)	0.01 (-0.04 to 0.75); 1.01 (0.89 to 1.15) (χ^2 : P=0.843)

Профілактичне використання L-аргініну асоціювалося із зниженням ПЕ (RR: 0,34; 95% ДІ: 0,21-0,55). Для жінок із гіпертонічною хворобою L-аргінін асоціювався зі зниженням ПЕ (RR: 0,21; 95% ДІ: 0,05-0,98). L-аргінін може відігравати важливу роль у профілактиці ПЕ.

T Dorniak-Wall [et all], Journal of Human Hypertension 2014.

У дослідженні вагітних жінок із ризиком розвитку ПЕ призначення L-аргініну призводило до значно меншого ризику ПЕ порівняно з контрольними групами. Цікавим було те, що призначення L-аргініну немало ніякої користі, якщо лікування почалося у 24-28 тижнів вагітності або після діагностики ПЕ.

Novel therapies for the prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia, Technology Opportunity Assessment, Prepared for the Merck for Mothers Program, 2014

...виявили значно меншу частоту ПЕ у групі L-аргініну порівняно з групою плацебо (6% проти 23%, $p = 0,016$). Більш висока частота виникнення важкої ПЕ у групі плацебо порівняно з групою L-аргініну (14% проти 2%, $p = 0,02$). Додатково сАТ, дАТ та середній артеріальний тиск були значно нижчими в групі L-аргініну порівняно з групою плацебо ($p = 0,022$, $p = 0,035$ та $p = 0,023$ відповідно). Автори прийшли до висновку, що введення L-аргініну ефективно та безпечно для профілактики ПЕ

Double-blind, randomized, clinical trial / Camarena Pulido EE. [Hypertens Pregnancy](#). – 2016.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Вагітна А., 27 р.

Термін вагітності: 11-12 тижнів

З анамнезу:

- Хвороба нирок
- ВСД по змішаному типу
- МАУ 8,5 мг/ммоль

L-аргінін (Тивортин)
4,0 г/добу (2 ложки 2
рази):

1-ий курс у 12-14 тижнів

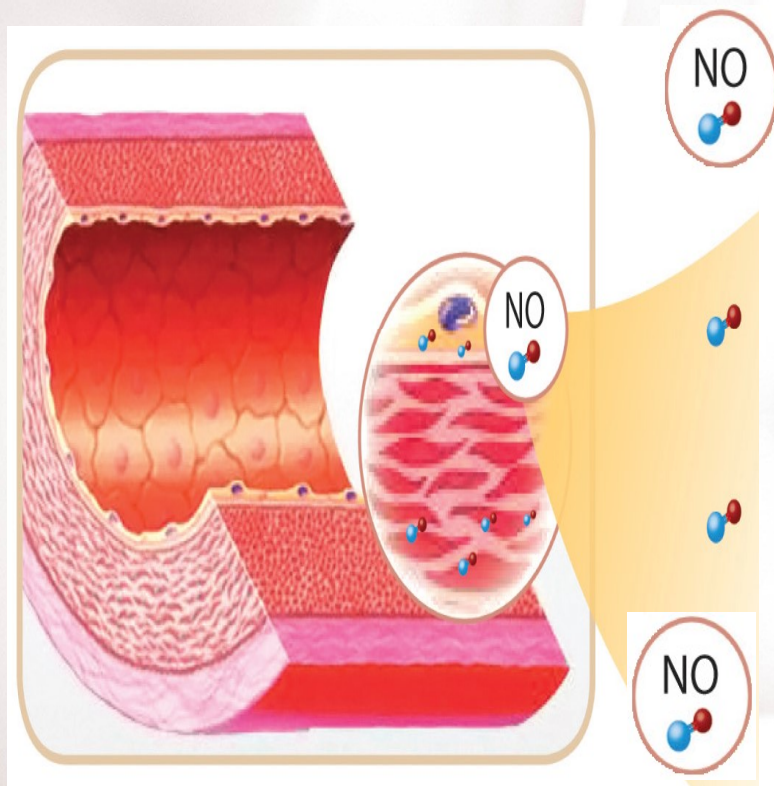
2-ий курс у 16-18 тижнів

3-ій курс у 28-30 тижнів

ТИВОРТИН®

L-аргінін є прекурсором NO

NO покращує матково-плацентарний кровоплин



покращує
мікроциркуляцію

корегує порушення
ендотелій-залежної
вазодилатації
(при збереженій структурі
судин)

ТИВОРТИН®

Вітамін D

- Дефіцит вітаміну D - підвищений ризик ПЕ [Vodnar et al., 2007; Robinson et al., 2010]
- Vit D (від 400 до 600 МЕ / д) - 29% зниження ризику ПЕ [Haugen et al., Observation study, 2009; Nurppönen et al., 2014)
- Обмежені докази [De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD008873.]
- Вагітним жінкам, які не мають регулярного впливу сонячних променів, рекомендовано споживати 600 МЕ вітаміну D на добу.

Профілактика прееклампсії низькомолекулярним гепарином на додаток до аспірину: метааналіз

Roberge et al., UOG 2016

Результати

У жінок з попередньою ПЕ, LMWH із низькими дозами аспірину:

- **Виявлялася тенденція до зниження випадків ранньої ПЕ:**

- Два дослідження (n = 155), ВР, 0,14 (95% ДІ, 0,02-1,10); P = 0,06

Проте не впливало на випадки пізньої ПЕ:

- Два дослідження (n = 155), ВР, 1.20 (95% ДІ, 0.53-2.72); P = 0,65

У жінок з повторним викиднем ризику до зниження випадків ПЕ (2 дослідження (n = 211), **ВР 0,57 (95% ДІ, 0,08-4,35); P = 0,59** та СЗРП (3 дослідження (n = 337), **ВР 0,73 (95% ДІ, 0,18-2,99); P = 0,66**) не були суттєво зменшені шляхом додавання LMWH до АСК.

У жінок із попередньою ПЕ, додавання LMWH до АСК достовірно знижувало ризик розвитку ПЕ (3 дослідження (n = 379) **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,31-0,92); P = 0,03**) та СЗРП (2 дослідження (n = 363), **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,32-0,91); P = 0,02**).

The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future?

Vasiliki Katsi¹, Georgios Georgountzos², Manolis S. Kallistratos^{3*}, Ioannis Zerdes⁴, Thomas Makris⁵, Athanasios J. Manolis², Petros Nihoyannopoulos⁶ and Dimitris Tousoulis⁶

¹ Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, Athens, Greece, ² School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece, ³ Department of Cardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece, ⁴ Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece, ⁵ Department of Cardiology, Elena Venizelou Hospital, Athens, Greece, ⁶ First University Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Попередні дані дозволяють припустити, що статини можуть бути перспективною терапевтичною альтернативою для профілактики та лікування преєкламсії, проте все ще потрібні більші клінічні дослідження.

Призначення статинів на моделі ПЕ у тварин сприяє відновленню ангіогенного балансу та ендотеліальної функції

Figure 1. Meta-analysis of birth defects

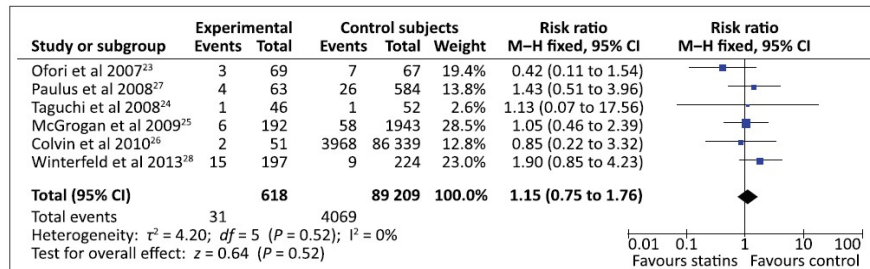
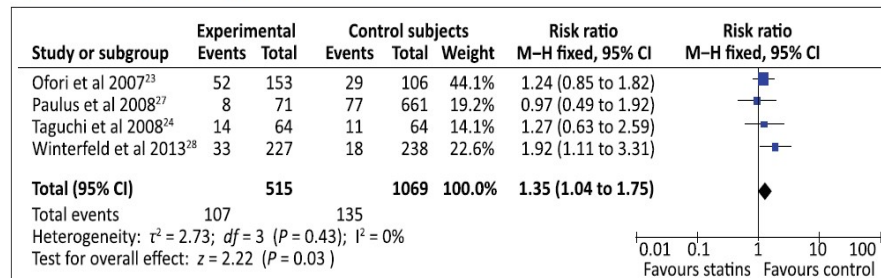


Figure 2. Meta-analysis of spontaneous abortions



Preclinical model	Agent	Results	Reference
CBA/J x DBA/2 mice	Pravastatin (20 ug/kg)	↓ sFlt-1 ↓ Hypersensitivity to Ang II ↑ VEGF	Ahmed et al., 2010
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 Restoration of glucose response in females	McDonnold et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	Regularization of impaired vestibular function, balance and coordination linked with preeclampsia	Carver et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↓ sEng ↓ Overexpression of TGF-β in placenta ↓ HIF-1α	Saad et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↑ eNOS in the aorta	Fox et al., 2011
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↑ PIGF ↓ Hypertension ↓ Proteinuria	Kumasawa et al., 2011
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↓ Contractile response to phenylephrine ↑ Vasorelaxant response to ACh	Costantine et al., 2010
C1q deficient (C1q ^{-/-}) mouse	Pravastatin (5 mg/d)	↑ VEGF ↓ sFlt-1 ↓ Albumin creatinine ratio (ACR) ↓ STAT-8 ? Matrix metalloproteinase (MMP) activity Normal aortic ring response to AngII	Singh et al., 2011
Reduced utero-placental perfusion pressure (RUPPP) rats	Pravastatin (1 mg/kg/d)	↓ MAP ↓ sFlt-1 ↑ VEGF ↓ sFlt-1/VEGF ratio ↓ Thiobarbituric acid reactive substances ↑ Total antioxidant capacity ↓ Endothelial tube formation No effect on HO-1 expression	Bauer et al., 2013

Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial

	Pravastatin	Placebo
Прееклампсія	0	4 (3 with SF)
Тередчасні пологи	1	5
СЗРП	0	1
NICU	2	5
Аномалії плода	Hypospadias	Polydactyly
	Coarctation of the aorta	Ventriculomegaly
Ускладнення у матері	none	Postpartum hysterectomy 2/2 to placenta previa and atony



Перспективні результати - обґрунтовано збільшення кількості досліджень, оцінка дози Потенціал може бути більш ефективним, ніж аспірин

Costantine et al. 2016

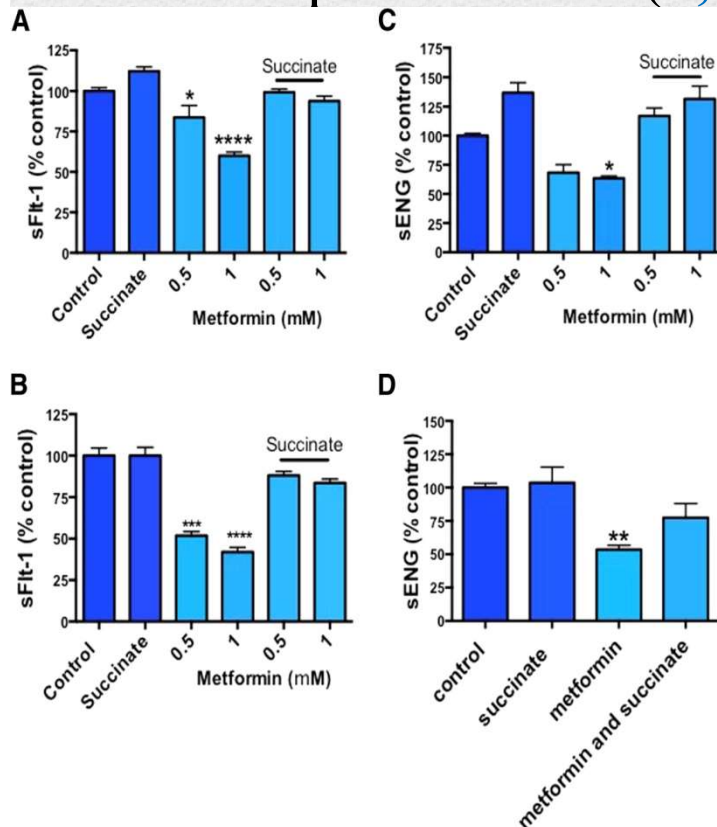
Метформін

Syngelaki A et al. використовували метформін в дозі 3,0 г на добу у вагітних з ожирінням без цукрового діабету.

У кожній групі було 225 жінок.

Результати

- збільшення маси тіла (**4.6 (основна група) в порівнянні з 6.3 кг (група плацебо); $P < .001$**);
- частота преєклампсії (**3,0% проти 11,3%, $P < 0,001$**).



N Engl J Med. 2016; 374:434-443

Метформін знижує ендотеліальну дисфункцію, підвищує вазодилатцію в артеріях та індукує ангиогенез. **Метформін** має потенціал по профілактиці або лікування преєклампсії для зменшення тягаря цього небезпечного ускладнення вагітності.

Fiona C. Brownfoot et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 214; 3: 356.e1-356.e15

Take Home Message

1. За останні роки, у світі, відзначається тенденція на зростання випадків ПЕ.
2. За механізмом розвитку патології вагітності слід розрізняти ранню ПЕ (до 34 тижнів) та пізню (після 34 тижнів).
3. На даний час не існує ідеальних предикторів ПЕ. Доцільно використовувати анамнестичні фактори ризику, а в перспективі - комбіновані тести.
4. Єдиним препаратом, із доказаною ефективністю та виразним фармакоекономічним ефектом – АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном). Найбільш перспективним, у майбутньому, засобом превенції слід вважати статини.
5. Прееклампсія є незалижним фактором ризику виникнення ІХС, АГ, інсульту та ВТЕ.

Take Home Message

- Командна робота – є важливим та пріоритетним компонентом клінічного менеджменту при тяжкій прееклампсії
- Антигіпертензивна терапія передбачає призначення ніфедипіну та урапідилу
- При рефрактерній гіпертензії препаратами вибору є клонідин та нітрогліцерин
- Магnezіальна терапії має проводитися паралельно АГТ
- Рекомендований постійний контроль АТ (через кожні 2-5 хвилин до моменту стабілізації АТ)
- Цільове зниження АТ при тяжкій ПЕ не менше 150/90 мм.рт.ст.
- Можливість пологів через природні пологові шляхи повинна бути розглянута в усіх випадках ПЕ



Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
ГО «Українська асоціація медичних
освітніх симуляційних технологій»

Науково-практична конференція
із міжнародною участю



**«МЕДИЧНА СИМУЛЯЦІЯ –
ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ»**

+38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08

2 лютого 2018 року
м.Вінниця

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і
гінекології НАМН України»,
ГО «Українська асоціація медичних
освітніх симуляційних технологій»

**Науково-практична
конференція із
міжнародною участю**



**10-11 травня 2018 року
м.Вінниця**

ТЕЛЕФОНИ: +38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08

**Д
Я
К
У
Ю

З
А

У
В
А
Г
У**

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ**

